

Aus dem Institut für Parasitologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Boch

UNTERSUCHUNGEN VERSCHIEDENER CHEMOTHERAPEUTIKA
AUF IHRE WIRKSAMKEIT GEGEN TOXOPLASMAZYSTEN
IM GEHIRN VON NMRI-MÄUSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Johann Elsner
Tierarzt aus Hamburg
Berlin 1968
Journal Nr. 600

Aus dem Institut für Parasitologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Boch

UNTERSUCHUNGEN VERSCHIEDENER CHEMOTHERAPEUTIKA
AUF IHRE WIRKSAMKEIT GEGEN TOXOPLASMAZYSTEN
IM GEHIRN VON NMRI-MÄUSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Johann Elsner
Tierarzt aus Hamburg
Berlin 1968
Journal Nr. 600

Gedruckt mit Genehmigung
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. G. Bergmann
Referent: Prof. Dr. J. Boch
Korreferent: Prof. Dr. L.F. Müller



Tag der Promotion: 13. Februar 1968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Bisherige Versuche zur Chemotherapie der Toxoplasmose (anhand der Literatur)	2
III. Eigene Untersuchungen	
A. Material und Methodik	10
B. Ergebnisse	
1. Wirksamkeit gegen Toxoplas mazysten	15
2. Wirksamkeit gegen vegetative Toxoplasmen	20
IV. Besprechung der Ergebnisse	21
V. Zusammenfassung	24
VI. Literaturverzeichnis	25
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533915_0128

I. Einleitung

Über die Therapie der akuten Toxoplasmose sind bisher viele Untersuchungen mit unterschiedlichen Erfolgen durchgeführt worden. Hierbei zeigten sich Präparate aus dem Komplex der Sulfonamide, der Malariamittel und der Antibiotika als teilweise wirksam. Kombinationen einiger dieser Medikamente führten zu besseren Ergebnissen. Im allgemeinen konnten die akuten Krankheits-symptome zum Abklingen gebracht werden. Dagegen gelang eine tatsächliche Abtötung der Toxoplasmen nur in Ausnahmefällen.

Die Behandlung der latenten Toxoplasmainfektion, also die Vernichtung von Zysten, ist bisher noch nicht systematisch versucht worden. Das verwundert umso mehr, als diese gerade bei dem relativ hohen Verseuchungsgrad der Schweine und der damit verbundenen Gefahr einer Infektion durch den Genuß rohen Fleisches prophylaktische Maßnahmen erheblich unterstützen und lebensmittelhygienische Maßregeln ersetzen könnte.

Ich erhielt daher von Herrn Prof. Dr. J. Boch die Aufgabe, verschiedene bei der akuten Toxoplasmose des Menschen angewandte oder gegen andere Protozoeninfektionen wirksame Chemotherapeutika auf ihren Effekt gegenüber Toxoplas mazysten an latent infizierten weißen Mäusen zu untersuchen.

II. Bisherige Versuche zur Chemotherapie der Toxoplasmose (anhand der Literatur)

Erste Versuchsergebnisse über die S u l f o n a m i d -
behandlung experimenteller Toxoplasmainfektionen bei weißen
Mäusen veröffentlichten SABIN und WARREN (1942, b). Sie ver-
abfolgten oral Sulfadiazin, Sulfathiazol und Sulfanilamid
für die Dauer von 13 Tagen nach der Infektion von weißen
Mäusen mit dem RH-Stamm. Hierbei überlebten die behandelten
Versuchstiere 7 - 8 Tage länger als ihre Kontrollen, die
nach 6 - 7 Tagen starben. Unabhängig davon stellten auch
BIOCCA und PASQUALIN (1942) eine gewisse Aktivität der Sul-
fonamide Sulfathiazol, Sulfanilamid und Sulfapyridin gegen-
über Toxoplasmen fest, da bei den behandelten Mäusen eine um
5 - 6 Tage längere Lebensdauer als bei den Kontrollen beob-
achtet wurde.

In Versuchen von WEINMAN und BERNE (1944) überlebten Mäuse
nach künstlicher Infektion mit dem RH-Stamm zu 95 % (38 von
40 Mäusen), wenn ihnen vom 5. Tage p.i. an täglich 2 mal je
20 mg Sulfapyridin subkutan in ölgiger Lösung appliziert wur-
den. Die Tiere blieben allerdings Parasitenträger.

Nach SUMMERS (1949) vertrugen Mäuse zwar zehntägige Gaben
von je 4 mg/pro Tag Sulfamerazin bzw. Na-Sulfathiazol gut,
erlagen aber trotz dieser Therapie am 26. Tage p.i. der
Toxoplasmainfektion. Die Kontrollen starben 10 Tage p.i.

Auch GINGRICH und DARROW (1951) konnten mit 20 mg Sulfadia-
zin täglich über 5 Tage das Leben der künstlich mit dem RH-
Stamm infizierten Mäuse auf 22 Tage verlängern, während die
Infektionskontrollen schon am 7. Tage verendeten. Ähnliche
Ergebnisse erzielten THALHAMMER und Mitarb. (1951) mit je
10 mg Sulfapyridin über 6 Tage. Sie konnten mit dieser The-
rapie die Überlebenszeit der Mäuse um 11 - 12 Tage verlängern.

Bei der Behandlung der akuten Erwachsenentoxoplasmose mach-
ten FRANKE und HORST (1951) recht gute Erfahrungen mit der
Applikation von 2 mal 4 g/die Solu-Supronal über 10 Tage.

Die klinischen Symptome verschwanden völlig. FRANKE (1953) nimmt an, daß es durch die Anwendung der Sulfonamide zu keiner Weiterentwicklung der extrazellulären Trophozoiten kommt.

Auch KNAPP (1951) konnte bei Mäusen mit 40 mg Supronal (bis zum Tode der Tiere) das Leben um 12 Tage über den 7. Tag hinaus verlängern.

EYLES und COLEMAN (1953, a) testeten unter vollkommen gleichen Versuchsbedingungen die bis dahin gegen Toxoplasmainfektionen wirksamen Sulfonamide bei Mäusen. Die besten Erfolge erzielten sie mit 3 mg Sulfadiazin - entgegen der Mitteilung von CROSS (1951) -, mit 2 mg Sulfamerazin und 2 mg Sulfamethazin. Von den mit Sulfadiazin über 14 Tage behandelten Versuchstieren überlebten von 18 Mäusen 10. Die Tiere waren mit Toxoplasmen vom RH-Stamm infiziert worden. Die Mehrzahl der von den 10 überlebenden Mäusen gewonnenen Gehirnsuspensionen war bei neuimpften Mäusen nicht ansteckungsfähig. Bei Reinfektion der überlebenden Mäuse starben diese nach 6 - 7 Tagen; eine auch nur geringe Immunisierung war durch die überstandene Infektion also nicht erfolgt. Dieselben Autoren (1955) konnten ferner mit einer 14tägigen Anwendung von täglich 80 mg Sulfadimitin und von täglich 80 mg Sulfisoxazol etwa 50 % der Mäuse toxoplasmenfrei machen. Den gleichen Effekt erzielten sie mit 2 mg/die Sulfapyrazin für 14 Tage bei 50 % der Mäuse.

Von verschiedenen Protozoenmitteln beobachteten SABIN und WARREN (1942, a) in vitro eine sichtbare Hemmwirkung auf Toxoplasmen mit Atebrin, Trypaflavin, Rivanol, Optochin und Marphasin, während Tierversuche erfolglos blieben. Auch VAN THIEL (1949) hatte keinen Erfolg bei der Behandlung von Toxoplasmainfektionen mit den Arsenverbindungen Aetylarsen und Tryponarsin. Ebenso negativ verliefen Versuche mit den Malariamitteln Pentaquin, Pamaquin, Chloroquin, Paludrin und Atebrin.

Erst die Verwendung des in der Malariaprophylaxe gebräuchlichen Pyrimethamin brachte einen gewissen Fortschritt in der

Chemotherapie der Toxoplasmose. So blieben nach EYLES und COLEMAN (1952) 2 von 6 für 10 Tage lang mit 0,5 mg sowie 4 von 15 mit 0,75 mg Pyrimethamin behandelten Mäusen über 42 Tage am Leben, während nach Verabreichung der bereits toxischen Dosis von 1,5 mg 2 von 9 Versuchstieren diesen Zeitraum überlebten. Von den insgesamt 8 überlebenden Versuchstieren wurden 4 getötet und deren Gehirne und Lebern auf 2 Mäuse verimpft, von denen 1 nach 6 Tagen starb. Nach Reinfektion der noch übrigen 4 Mäuse starben 3 nach 7 Tagen, während die vierte bis zum 10. Tage am Leben blieb. SUMMERS (1953) konnte mit einer 9tägigen Pyrimethamintherapie (Dosis 0,33 mg/die) etwa die Hälfte der infizierten Mäuse heilen. Der Nachweis der Abtötung der Parasiten erfolgte mit Hilfe von Tierpassagen.

SCHIAVO und COMPAGNUCCI (1965) testeten Spirotrypan, das erfolgreich bei einigen Protozoeninfektionen angewendet wird, jedoch bestand keinerlei Wirkung bei der experimentellen Toxoplasmainfektion der Mäuse.

Auch die Antibiotika wurden in die Therapieversuche der Toxoplasmose einbezogen. CROSS und JOSEPH (1949) stellten eine geringe lebensverlängernde Wirkung von Chloramphenicol fest.

Auch SUMMERS (1949) konnte zwar mit Aureomycin (2 - 8 mg für die Dauer von 8 Tagen) die infizierten Mäuse am Leben erhalten; aber schon bald nach Absetzen der Therapie starben die Tiere. WESTPHAL (1950) gelang es, mit einer 3tägigen Aureomycinkur (4 mal täglich 500 mg) eine an Toxoplasmose erkrankte Frau zu heilen, so daß innerhalb von 3 Wochen ein negativer SFT-Titer erreicht wurde. STEEN (1950) hielt infizierte Mäuse mit einer 12tägigen Aureomycintherapie (4 mg/die) 40 Tage am Leben. Bei der folgenden Gehirnpassage stellten sich alle Mäuse als Parasitenträger heraus. Im Gegensatz dazu sahen GIROUD und GAILLARD (1951), GRASSI (1951) und KÄSS und STEEN (1951) keine Wirkung von Aureomycin auf Toxoplasmen.

Ebenso erfolglos blieben Versuche mit Terramycin von NOBREGA und GIOVANNONI (1952), PUECH (1952) sowie GRASSI und KÄSS

(1952). Auch EYLES und COLEMAN (1954, a), die bei Mäusen mit Aureomycin (8 mg/die während einer Dauer von 14 Tagen) einen 50 %igen Heilerfolg erreichten, konnten mit Terramycin (32 mg/die/14 Tage) nur 10 % der Versuchstiere am Leben erhalten. Sie erklärten es deshalb für die Toxoplasmosebehandlung als ungeeignet. Mc COWEN und Mitarb. (1953) erzielten mit Erythromycin in einer Dosierung von 2 - 4 mg pro Tag insofern Erfolge, als mehrere Mäuse nach Absetzen der 7tägigen Kur 35 Tage überlebten. Ferner konnten die Autoren durch Überimpfen von Gehirn- und Lebersuspensionen auf Passagemäuse die völlige Abtötung der Parasiten nachweisen.

EYLES und COLEMAN (1954, b) untersuchten Puromycin in einer Dosis von 4 - 32 mg/die/für 14 Tage, kamen aber zu keinen befriedigenden Ergebnissen. Etwa 85 % der Versuchstiere waren bis zum 28. Tag nach der Inokulation gestorben. Die wenigen überlebenden Tiere blieben Parasitenträger.

Nach BOGACZ (1954) soll Spiramycin, ein aus Streptomyces amboufaciens gewonnenes Antibiotikum, Toxoplasmainfektionen beeinflussen, da mit 4 mg/die/für 14 Tage einige Mäuse geheilt werden konnten. Von besseren Ergebnissen berichteten GARIN und EYLES (1958), die mit 8 mg Spiramycin pro Tag 8 von 10 Mäusen nach folgendem Behandlungsschema toxoplasmenfrei machten:

1. - 17. Tag nach der Inokulation 8 mg (1 %ige Lösung) subkutan in 2 Injektionen, 18. - 24. Tag alle 2 Tage 4 mg und 25. - 54. Tag pro Woche 1 Injektion 4 mg. Am 261. Tag war bei allen Tieren der SFT-Titer negativ. Diese Ergebnisse wurden von MAS BAKAL und Mitarb. (1964) bestätigt. Auch BONADUCE (1960) sah mit der Spiramycintherapie eine deutliche Lebensverlängerung bei Mäusen und konnte mit hohen Dosen sowohl eine klinische Heilung als auch ein Verschwinden der Parasiten aus dem Blutstrom erreichen. Schließlich gaben MILOVANOVIC und SRETENOVIC (1965) mit einer steigenden Parasitenzahl (50.000 bis 250.000) beimpften Mäusen Spiramycin in einer täglichen Dosis von 8 mg über 10 Tage und anschließend täglich 4 mg über 20 Tage. Mit zunehmender Parasitenzahl sank interessanterweise die Heilungsquote von 75 % auf 0 %.

GOMEZ-LUZ (1962) glaubte, daß die Toxoplasmen, ebenso wie Brucellen, im RES anzutreffen seien. Er versuchte daher, unlösliches Oxytetracyclin bei der experimentellen Toxoplasmose anzuwenden, hatte aber keinen Erfolg. Überlebensdauer und pathologische Befunde der behandelten Tiere entsprachen weitgehend denen der unbehandelten Kontrolltiere.

EBRINGER und Mitarb. (1965) entwickelten aus einer Kultur von *Aspergillus fumigatus* ein gegen Trypanosomen wirksames Antibiotikum, das Trypacidin. Sie prüften auch seine Wirksamkeit gegen Toxoplasmen bei der Maus und erreichten mit einer täglichen Dosis von 12,5 mg über 6 Tage eine 100 %ige Heilung. Am 30. Tage nach der Inokulation wurden diese Mäuse getötet und Gehirn- bzw. Organsuspensionen auf andere toxoplasmenfreie Mäuse verimpft. Diese zeigten weder klinische Erscheinungen einer Toxoplasmose, noch konnten bei ihnen Toxoplasmen in verschiedenen Organen, einschließlich im Gehirn festgestellt werden. Da die Autoren für ihre Versuche virulentere Stämme als zum Beispiel BIMMER und MOHR (1958), EYLES und COLEMAN (1954, b) sowie GARIN und EYLES (1958) benutzt haben, sehen sie Trypacidin als aussichtsreiches Therapeutikum in der Toxoplasmosebehandlung an.

Es ist bei der unterschiedlichen und im ganzen doch nicht befriedigenden Wirksamkeit einzelner Sulfonamide, Malaria-mittel und Antibiotika verständlich, daß sich verschiedene Autoren mit Kombinationspräparaten befaßten. So stellten EYLES und COLEMAN (1953, b) bei der Erprobung des Malaria-mittels Pyrimethamin in der Toxoplasmosebehandlung bei einer Kombination mit anderen Präparaten einen gewissen synergistischen Effekt fest. In früheren Versuchen an Mäusen hatten sie als mittlere effektive Dosis für Sulfadiazin 1,5 mg pro Maus und für Pyrimethamin 0,5 mg pro Maus ermittelt. Die wirksamste Kombination beider Drogen betrug 0,33 mg pro Maus Sulfadiazin und 0,02 mg pro Maus Pyrimethamin. Mit dieser Dosierung konnten in etwa 50 % der Mäuse die Parasiten abgetötet werden. Der Nachweis erfolgte auf dem Wege einer Tierpassage. EYLES und JONES (1955) erprobten Pyrimethamin und

Sulfadiazin an experimentell mit Toxoplasmen infizierten Ratten, da diese in seltenen Fällen an Toxoplasmose sterben und zum anderen ein lang andauerndes latentes Infektionsstadium erreichen. Im frischen Stadium bewährte sich eine Kombination von 0,5 mg/Katte Pyrimethamin und 20 mg/Ratte Sulfadiazin über 14 Tage, während diese wie auch andere Kombinationen bei latenten Infektionen versagten. Die Autoren benutzten in diesen Versuchen einen aus der Wanderratte isolierten Toxoplasmen-Stamm.

WETTINGFELD, ROWE und EYLES (1956) veröffentlichten den Fall einer Laborinfektion, die durch Erregernachweis im Tierversuch sowie serologisch und klinisch gesichert war. Es gelang ihnen die Behandlung dieses Falles mit den Sulfonamiden Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin in Kombination mit Pyrimethamin. Sie begannen mit 3 g Sulfonamid alle 4 Stunden und 25 mg Pyrimethamin alle 6 Stunden und verabfolgten danach täglich 6 g Sulfonamid und 25 mg Pyrimethamin. Es berichtete ferner BEVERLEY (1958) von einer durch Toxoplasmen hervorgerufenen Uveitis, die er mit Pyrimethamin und Sulfadimidin behandelte und dabei eine beträchtliche Wachstumshemmung der Zysten erreichte.

Auch BIMMER und MOHR (1958) hatten gute Erfolge durch Kombination mehrerer Präparate. Während sie durch eine Pyrimethamin-Therapie die akute Toxoplasmainfektion bei Mäusen (11,25 mg an 5 Tagen) zu 50 % heilten, war bei einer Supronalbehandlung lediglich der Tod der Mäuse zu verzögern. Bei einer Kombination beider Präparate wurden von 10 Mäusen 6 parasitenfrei (4 mg Pyrimethamin und 45 mg Supronal verteilt auf 10 Tage). Es wurden Passagen an toxoplasmafreien Mäusen angelegt, die im SFT und in der KBR negativ blieben. MOHR (1959) empfiehlt daher diese kombinierte Pyrimethamin- und Supronaltherapie ebenso wie KABELITZ (1959), der 5 Tage lang 3 mal täglich 25 mg Pyrimethamin, 5 Tage täglich 6 - 8 g Supronal und danach 25 mg Pyrimethamin über 3 Wochen vorschlägt. Allerdings hält auch er damit eine völlige Ausheilung für fraglich. Gleichzeitig wiesen KABELITZ und Mitarb. (1961)

darauf hin, daß für den Effekt einer Behandlung vor allem der möglichst frühzeitige Beginn ausschlaggebend ist.

THIERMAN (1959) fand in einer Kombination von Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn) und dem Malariamittel Primaquine eine gute Möglichkeit für die Behandlung experimenteller Toxoplasmainfektionen bei Mäusen (Primaquine 0,1 mg/pro. Maus und Lederkyn 2 mg/pro Maus).

ISBRUCH (1961) behandelte mit einer Kombination von Pyrimethamin-Supronal-Aureomycin. Da er aber beim Menschen Veränderungen im Blutbild feststellte, empfahl er, solche Kuren nur stationär unter genauer Kontrolle vorzunehmen.

CHRUŚCIEL und Mitarb. (1962) konnten mit Pyrimethamin allein in einer Dosierung von 0,5 mg pro Maus während 25 Tagen über die Hälfte der infizierten Mäuse am Leben erhalten. Allerdings blieben diese überlebenden Tiere Parasitenträger. In einer weiteren Versuchsreihe konnten dieselben Autoren (1963, a) mit Pyrimethamin in der oben angegebenen Dosis 21 Tage alle Mäuse am Leben erhalten, denen die doppelte Menge Toxoplasmen inokuliert worden war. CHRUŚCIEL und Mitarb. (1963, b) wendeten ferner Rovamycin (8 mg/Maus/die) und Sulfamethoxydiazin (1 mg/Maus/die) an und konnten die Tiere über 21 Tage am Leben erhalten, wobei der mikroskopische Nachweis von Toxoplasmen nicht mehr gelang.

NAKAYAMA und MATSUBAYASHI (1963) testeten Rovamycin und Pyridazin jeweils allein und in Kombination auf ihre Wirkung gegen Toxoplasmen des RH-Stammes und des stark zystenbildenden Beverley-Stammes. Nach Anwendung von 13 mg/Maus pro Tag kovamycin und 13 mg/Maus pro Tag Pyridazin während eines Zeitraumes von 21 Tagen waren keine lebenden Toxoplasmen sowohl vom RH-Stamm als auch vom Beverley-Stamm mit Hilfe einer Gehirnpassage feststellbar. Ferner beobachteten CHRUŚCIEL und Mitarb. (1967) ein Überleben und ein Freiwerden von Toxoplasmen (RH-Stamm) 35 p.i. bei 4 von 6 Mäusen, die eine Kombinationsbehandlung mit Rovamycin (6 mg/Maus/21tägig) und Sulfamethoxydiazin (1,5 mg/Maus/21tägig) erfahren hatten. Schließlich berichtete SIKORSKI (1967) über eine Lebensverlängerung

von 56 Tagen nach einer 10tägigen Pyrimethamin- (0,025 mg /Maus/die) und Dosulfinbehandlung (1,5 mg/Maus/die).

Die kritische Durchsicht der einschlägigen Literatur zeigt, daß mancherlei Präparate allein oder in Kombination auf ihre Wirksamkeit gegen meist für weiße Mäuse virulente Stämme erprobt worden sind, daß aber systematische Untersuchungen über die Möglichkeit der Abtötung von Zysten der für Mäuse avirulenten Stämme, die vielfach bei Haustieren vorkommen, fehlen.

III. Eigene Untersuchungen

Für die Prüfung der Wirksamkeit auf Toxoplasmazysten wählte ich vor allem Mittel aus, die nach den Angaben in der Literatur einen guten oder teilweisen Heileffekt bei der akuten Toxoplasmose hatten.

A. Material und Methodik

Im einzelnen testete ich als Einzelpräparate

a) S u l f o n a m i d e

1. Davosin (Parke, Davis & Company)
= Sulfamethoxypyridazin
2. Dosulfin (Geigy)
= Sulfamerazin+N¹ (4-isopropoxy-benzoyl) p-aminobenzol-sulfonamid im Verhältnis 1:1
3. Durenat (Schering, Bayer)
= Sulfamethoxydiazin
4. Ornal (Schering)
= Sulfamerazin+Sulfadiazin+Sulfaethidol 1:1:1
5. Sulfuno (Nordmark)
= Sulfadimethyloxazol
6. Supronal (Bayer)
= Marbadal+Debenal-M im Verhältnis 1:1

b) M a l a r i a m i t t e l

1. Daraprim (Burroughs Wellcome & Company)
= (2,4-diamino-5-(4-chlorphenyl)-6-äthylpyrimidin
2. Primaquine (Bayer)
= 8-(4-amino-1-methyl-butyl-amino)-6-methoxychinolin
3. Resochin (Bayer)
= 7-chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl-butyl-amino)chinolindiphosphat

c) A n t i b i o t i k a

1. Erycin (Schering)- Erthromycin-
= Antibiotikum aus Streptomyces erythreus
2. Rovamycin (S.P.E.C.I.A.)
= Antibiotikum aus Streptomyces albobaculi.

Primaquine und Resochin wurden vor allem deshalb ausgewählt, weil sie auch gegen die exoerythrozytären Stadien der Plasmodien wirksam sind.

Da aus der Literatur ersichtlich ist, daß viele Mittel in Kombinationen eine synergistische Wirkung haben, untersuchte ich weiterhin folgende Kombinationspräparate:

1. Daraprim+Supronal
2. Daraprim+Dosulfin
3. Daraprim+Rovamycin
4. Daraprim+Durenat
5. Daraprim+Elkosin (Ciba) = Sulfisomidin
6. Durenat +Rovamycin
7. Durenat +Primaquine
8. Supronal+Dosulfin

Es wurden außerdem Mittel ausgewählt, die gegen ganz oder teilweise intrazellulär lebende Protozoen wirksam sind, wie

1. Berenil (Bayer)
= Di-(4-amidinophenyl)triazin-(n-1,3)diacetat
2. Enheptin (Cyanamid)
= 2-amino-5-nitrothiazol
3. Fuadin (Bayer)
= Neo-Antimosan
4. Furacin (Byk-Gulden)
= Nitrofurazon.

Gegen mehrere Protozoenarten (Trypanosomen, Babesien) zeigte sich Berenil als hochwirksam. Da dieses Präparat, soweit mir die Literatur bekannt ist, noch nicht auf seine Wirksamkeit gegen Toxoplasmen untersucht wurde, schloß ich es in meine Versuche ein. Enheptin wird erfolgreich in der Histomonas-

Therapie beim Truthuhn und gegen *Trichomonas gallinae* eingesetzt. Bei der Haut- und Schleimhaut-Leishmaniose sowie der Bilharziose und versuchsweise auch bei der Trichinose des Menschen findet Fuadin Verwendung. Furacin ist ein Coccidiose-Therapeutikum.

Gelegentlich wurde die Vermutung geäußert, Toxoplasmen seien u.U. mit Pilzen verwandt. (eine heute nicht mehr haltbare Ansicht). Ich untersuchte deshalb einige Präparate, die erfolgreich in der Bekämpfung von Pilzerkrankungen angewandt wurden:

1. Amphotericin B (Chemische Fabrik von Heyden)
= Antibiotikum aus *Streptomyces nodosus*
2. Moronal (Chemische Fabrik von Heyden)
= Antibiotikum aus *Streptomyces noursei*
3. Likuden (Farbwerke Hoechst)
= Antibiotikum: Griseofulvin.

Auch wählte ich ein Anthelminthikum für meine Versuche aus, denn nach NIETO und Mitarb. (1965) hat Thiabendazol eine Wirkung gegen die Giardiasis. Ich reichte Neguvon (Bayer), ein Trichloroxyäthyl-phosphonsäure-dimethylester, in meine Versuche ein. Es wird zur Dasselbekämpfung eingesetzt und hat auch einen Einfluß auf verschiedene Magen-Darm-Würmer. Es scheint ferner auf die in der Muskulatur abgekapselten Trichinen zu wirken (KOZAR und Mitarb., 1966).

Zum Vergleich testete ich noch folgende Mittel auf ihre Wirksamkeit gegen vegetative Toxoplasmen (KH-Stamm):

1. Daraprim +Supronal
2. Rovamycin+Durenat
3. Rovamycin

Für die Versuche benutzte ich ca. 20 g schwere NMRI-Mäuse aus der Zucht des Institutes. Die Toxoplasmosefreiheit dieser Zucht wird laufend kontrolliert. Während der Versuchsdauer wurden die Tiere mit Altromin-Standard-Diät ernährt. Zur Infektion der Mäuse verwendete ich vom Hund stammende, für Mäuse avirulente Toxoplasmen (Hd.1), die schon 36 Mäusepassagen

durchgemacht hatten. Um für die Experimente latent infizierte Mäuse zur Verfügung zu haben, erhielten die Tiere jeweils 0,5 ml zystenhaltige Gehirnsuspension i.p. Eine weitere Standardisierung der Infektionsdosis ist wegen der sehr unterschiedlichen Größe der Zysten nicht möglich. Die Herstellung einer Gehirnsuspension ging folgendermaßen vor sich: Ein mikroskopisch geprüftes zystenhaltiges Mäusegehirn wurde mit 4 ml physiologischer Kochsalzlösung in einer Schüttelflasche, deren Boden mit kleinen Glaskugeln bedeckt war, gut geschüttelt, bis die Gehirnpartikelchen möglichst völlig zerkleinert waren. Nach etwa 4 Wochen waren die Zysten in den beimpften Mäusen soweit ausgebildet, daß man von einer latenten Toxoplasmainfektion sprechen konnte. Der Nachweis der Zysten wurde im Gehirnuquetschpräparat bei einigen Kontrolltieren jeder Serie mikroskopisch erbracht.

Die in den Versuchen verwendeten Präparate wurden oral, subkutan oder intramuskulär appliziert. Zur oralen Verabreichung wurde eine 5 %ige wäßrige Gummi arabicum-Lösung hergestellt. Dieser Lösung wurde zur Erleichterung der Applikation das Medikament in der Menge zugesetzt, daß die Tagesdosis 0,5 ml betrug. Die für die subkutane und intramuskuläre Anwendung vorgesehenen Substanzen wurden in Aqua dest. so gelöst, daß die Tagesdosis in 0,5 ml der fertigen Lösung enthalten war. Oral erhielten die Mäuse das Medikament durch eine bis in den Magen eingeführte Knopfkanüle. Die subkutane Injektion erfolgte in die Kniefalte; intramuskulär wurde das Präparat in die Muskulatur der hinteren Extremität injiziert.

In den ersten Versuchsreihen fand eine 10tägige Therapie statt, gefolgt von einer 5tägigen Pause. Am 16. Tag tötete ich dann alle überlebenden Mäuse (Therapiemäuse) und verimpfte jedes Gehirn auf eine toxoplasmafreie Maus (Passagemäuse). Während der Therapie gestorbene Mäuse wurden nach Möglichkeit der gleichen Untersuchung unterzogen. Zu jeder Versuchsreihe lief eine Infektions- und eine Leerkontrolle parallel.

Nach weiteren 30 Tagen testete ich die Passagemäuse ebenso wie die Infektions- und Leerkontrollen im SFT. Um die Blutgewinnung zu erleichtern, setzte ich die Mäuse in eine Wärmekammer, die eine konstante Temperatur von 52°C garantierte. Wenn die Tiere zu schwitzen begannen, erkenntlich am Feuchtwerden der Schnauze, holte ich sie aus der Kammer heraus und entnahm durch Abschneiden der hyperämisierten Schwanzspitze ca. 0,5 ml Blut. Zur Serumgewinnung stellte ich die Röhrchen, in denen das gewonnene Blut aufgefangen worden war, für 1 Stunde in ein Wasserbad von 37°C. Durch 5minütiges Zentrifugieren bei 3000 Umdrehungen/min. trennte ich Serum und Blutkuchen. Anschließend wurde das Serum in neue Röhrchen abgegossen und im Wasserbad von 56°C 30 Minuten inaktiviert. Der SFT wurde nur mit der Serumverdünnung 1:256 ausgeführt. Er erfolgte nach der von ROMMEL und BREUNING (1967) beschriebenen Methode.

Die Therapiemäuse und die Passagemäuse wurden zusätzlich mit Hilfe von Gehirnquetschpräparaten auf Zysten untersucht, wobei ich bei den Therapiemäusen auf Veränderungen an den Zysten besonders achtete.

In den späteren Versuchsreihen fand eine 42tägige Therapie statt, gefolgt von einer 5tägigen Pause. Die Tötung der überlebenden Mäuse fand am 47. Tage statt. Der weitere Versuchsablauf ging wie in den ersten Versuchsreihen vor sich. Zysten wurden auch hier sowohl in den Therapie- als auch in den Passagemäusen mikroskopisch nachgewiesen.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit einiger Mittel gegen vegetative Toxoplasmen erhielten die Mäuse 20.000 Parasiten des virulenten RH-Stammes i.p. Am selben Tage wurde mit der 10tägigen Therapie begonnen. Es folgte eine weitere 18tägige Beobachtungsperiode. Von den Tieren, die während dieser 28 Tage verendeten, untersuchte ich mikroskopisch die Bauchhöhlenflüssigkeit auf das Vorhandensein von Toxoplasmen. Wurden keine Trophozoiten gefunden, so legte ich eine Tierpassage an. Diese Passagemäuse erhielten Gehirn- bzw. Organsuspensionen i.p. Am Ende der 18tägigen Beobachtungszeit tötete ich alle

Therapiemäuse und überimpfte ihre Gehirne auf Passagemäuse. Von erkrankten oder verendeten Passagemäusen wurde die Bauchhöhlenflüssigkeit auf Toxoplasmen untersucht. Überlebten die Tiere, so galten sie als frei von virulenten Toxoplasmen.

B. Ergebnisse

Das Hauptgewicht legte ich bei meinen Versuchen auf die Untersuchung der Wirksamkeit der Mittel gegen Zysten. Zur Kontrolle meiner Versuchsanordnung sowie zur Bestätigung der in der Literaturbesprechung zitierten Befunde testete ich auch einige Mittel auf ihren Effekt gegen vegetative Toxoplasmen.

1. Wirksamkeit gegen Zysten

Jedes Mittel wurde an 6 latent mit dem Hd.1-Stamm infizierten Mäusen ausprobiert. Als Tagesdosis (in den Tabellen 1 - 4 angegeben) wählte ich die Dosis, die von den Mäusen gerade noch toleriert wurde. Bei der Verabreichung der Medikamente entschied ich mich fast ausschließlich für die orale Applikation; lediglich Rovamycin wurde in einigen Versuchen subkutan und Fuadin intramuskulär verabreicht. Bei der oralen Anwendung traten am relativ kleinen Organismus einer Maus die geringsten Schäden auf. Nur wenige Tiere starben im Verlauf der 10tägigen Therapieversuche. 5 Tage nach dem Absetzen der Therapie tötete ich alle Mäuse und untersuchte bei jedem Tier das Gehirn im Frischpräparat. Bei allen Tieren fand ich Zysten, die keinerlei Veränderungen erkennen ließen. Alle Gehirne wurden sodann getrennt auf Passagemäuse i.p. verimpft. 4 Wochen später hatten alle Tiere einen SFT-Titer von mindestens 1:256 entwickelt; bei sämtlichen gelang der Zystennachweis im Gehirn. Die in gleicher Weise untersuchten Infektionskontrollen waren ebenfalls stets positiv, während an den negativen Kontrollen durch entsprechende Passagen nie Toxoplasmen isoliert werden konnten.

Keines der 6 Mittel aus dem Komplex der Sulfonamide, sowie 3 Malariamittel und 2 Antibiotika hatten bei einer Therapiedauer von 10 Tagen die Zysten im Gehirn der Mäuse abzutöten vermocht (Tab. 1).

Präparat	Tagesdosis in mg/KGW	Applika- tions- art	Zahl der Therapie- mäuse	Zahl der während der Be- handlung gestorbe- nen Mäuse	Zahl der Passagemäuse	
					positiv	negativ
Davosin	50	oral	6	0	6	0
Dosulfin	2000	oral	6	1	6	0
Durenat	100	oral	6	0	6	0
Ornal	50	oral	6	2	6	0
Sulfuno	500	oral	6	0	6	0
Supronal	500	oral	6	2	6	0
Supronal	1000	oral	6	1	5	0
Daraprim	20	oral	6	0	6	0
Primaquine	4	oral	6	0	6	0
Resochin	10	oral	6	0	6	0
Erycin	500	oral	6	0	6	0
Rovamycin	400	subkutan	6	1	6	0
Infektions- kontrollen	-	-	-	-	11	0
Leerkontrollen	-	-	-	-	0	11

Tabelle 1: Wirkung einiger Sulfonamide, Malariamittel und Antibiotika auf Toxoplasmazysten (Stamm Hd. 1) in vivo.
Therapiedauer: 10 Tage.

Ebenso zeigten 6 verschiedene Kombinationen aus Sulfonamiden und Daraprim bzw. Rovamycin sowie Daraprim und Rovamycin, die sich bei der akuten Toxoplasmose bewährt hatten, keinen Zysten abtötenden Effekt (Tab. 2). Auch in dieser Versuchsreihe betrug die Therapiedauer 10 Tage.

Präparat	Tagesdosis in mg/KGW	Applika- tions- art	Zahl der Therapie- mäuse	Zahl der während der Be- handlung gestorbe- nen Mäuse	Zahl der Passagemäuse	
					positiv	negativ
Daraprim+	1,25	oral	6	0	6	0
Supronal	500					
Daraprim+	1,25	oral	6	0	6	0
Dosulfin	75					
Daraprim+	5	oral	6	2	5	0
Rovamycin	400					
Daraprim+	25	oral	6	0	6	0
Durenat	150					
Durenat+	100	oral	6	0	6	0
Rovamycin	500					
Supronal+	500	oral	6	0	6	0
Dosulfin	75					
=====						
Infektions- kontrollen	-	-	-	-	6	0
Leerkontrol- len	-	-	--	-	0	6

Tabelle 2: Wirkung einiger Kombinationspräparate auf Toxoplasma-
zysten (Stamm Hd. 1) bei 10tägiger Therapiedauer.

Die in Tabelle 3 dargestellten Tests von 4 Protozoen-, 3 Pilz-
und einem Wurmmittel auf ihre Wirksamkeit gegen Toxoplasmazysten
erbrachten gleichfalls kein positives Resultat bei 10tägiger Be-
handlungsdauer.

Präparat	Tagesdosis in mg/KGW	Applika- tions- art	Zahl der Therapie- mäuse	Zahl der während der Be- handlung gestorbe- nen Mäuse	Zahl der Passagemäuse	
					positiv	negativ
Berenil	100	oral	6	1	6	0
Enheptin	400	oral	6	0	6	0
Fuadin	400	intra- muskulär	6	3	4	0
Furacin	400	oral	6	0	6	0
Amphotericin B	1,5	oral	6	0	6	0
Moronal	10.000 Einheiten	oral	6	3	5	0
Likuden	15	oral	6	0	6	0
Neguvon	40	oral	6	0	6	0
=====						
Infektions- kontrollen	-	-	-	-	8	0
Leerkon- trollen	-	-	-	-	0	8

Tabelle 3: Untersuchung einiger Protozoen-, Pilz- und Wurmmittel auf ihre Wirksamkeit gegen Toxoplasmazysten (Stamm Hd.1) bei 10tägiger Therapiedauer.

Da diese Zeitspanne für die Behandlung der Mäuse möglicherweise zu kurz war, prüfte ich in einer anderen Serie (Tab. 4) 9 Kombinationspräparate und ein Einzelpräparat aus dem Komplex der Sulfonamide, der Malaria-mittel und der Antibiotika bei einer Therapiedauer von 6 Wochen und oraler Applikation, wie sie in der Humanmedizin angewandt wird. Diese Therapie wurde im allgemeinen gut von den Tieren vertragen, lediglich bei Durenat und Daraprim gab es einige Verluste. Eine zystenabtötende oder verändernde Wirkung konnte auch bei einer 6wöchigen Kur nicht nachgewiesen werden.

Präparat	Tagesdosis in mg/KGW	Applika- tions- art	Zahl der Therapie- mäuse	Zahl der während der Be- handlung gestorbe- nen Mäuse	Zahl der Passagemäuse	
					positiv	negativ
Daraprim+ Supronal	25 500	oral	6	1	5	0
Daraprim+ Supronal	30 600	oral	10	0	10	0
Daraprim+ Dosulfin	25 500	oral	6	2	6	0
Daraprim+ Dosulfin	30 600	oral	10	0	10	0
Durenat+ Rovamycin	250 500	oral	6	1	5	0
Durenat+ Rovamycin	300 600	oral	10	0	10	0
Durenat+ Daraprim	250 25	oral	6	2	4	0
Durenat+ Daraprim	350 35	oral	10	4	8	0
Daraprim+ Elkosin	10 2000	oral	7	1	7	0
Sulfuno	750	oral	10	0	10	0
=====						
Infektions- kontrollen	-	-	-	-	10	0
Leerkon- trollen	-	-	-	-	0	10

Tabelle 4: Untersuchung einiger Kombinationspräparate aus dem Komplex der Sulfonamide, der Malariamittel und der Antibiotika auf ihre Wirksamkeit gegen Toxoplasma-System (Stamm Hd.1). Therapiedauer: 42 Tage.

2. Wirksamkeit gegen vegetative Toxoplasmen

In den in der Tabelle 5 zusammengestellten Versuchen wurden die Mäuse mit jeweils 20.000 Toxoplasmen des für Mäuse virulenten RH-Stammes infiziert. Am selben Tage begann die 10tägige Therapie. Bei allen im Verlauf der Therapie oder nach Absetzen der Behandlung verendeten Tieren konnten Toxoplasmen nachgewiesen werden. Die Therapie sowie die 18tägige Beobachtungszeit überlebten bei Daraprim+Supronal 6 von 10, bei Durenat+kovamycin 8 von 10 und bei Rovamycin 7 von 10 Mäusen. Am Ende der 18tägigen Beobachtungsperiode nach dem Absetzen der Therapie erwiesen sich bei Daraprim+Supronal 5 von 10, bei Durenat+Rovamycin 6 von 10 und bei Rovamycin 5 von 10 Mäusen frei von Toxoplasmen. Alle übrigen überlebenden Tiere waren noch latent mit dem virulenten Stamm infiziert. Toxoplasmenfreiheit stellte ich mit Hilfe der Exsudatuntersuchung fest. War diese negativ, so überimpfte ich zur Kontrolle das Gehirn dieser Maus auf eine Passagemaus. Wenn diese Passagemaus überlebte, so lag keine Toxoplasmainfektion vor.

Präparat	Tages-	Appli-	Zahl der	Zahl der	Zahl der	Zahl der	
	dosis	kati-				Therapie-	während
	in	onsart	mäuse	der Be-	der 18 täg.	Beobachtungs-	(nach 28 Tg.
	mg/KGW			handlung	periode ge-	angelegt)	
				gestorbe-	storbenen		
				positiven	Mäuse	posi-	nega-
				Mäuse		tiv	tiv
Daraprim+	25	oral	10	3	1	1	5
Supronal	250						
Durenat+	50	oral	10	1	1	2	6
Rovamycin	400						
Rovamycin	400	oral	10	1	2	2	5

Die Infektionskontrollen starben zwischen 7. und 8. Tag p.i.

Die Leerkontrollen blieben negativ.

Tabelle 5: Untersuchung der Wirksamkeit einiger Kombinationspräparate von Sulfonamiden, von Daraprim und Rovamycin gegen vegetative Toxoplasmen (RH-Stamm) bei einer Behandlungsdauer von 10 Tagen.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Es war das Ziel meiner Versuche, Chemotherapeutika zu finden, die eine Wirksamkeit gegen Toxoplasmazysten besitzen. Die von mir ausgearbeitete Testtechnik ist relativ einfach und eignet sich auch für die serienmäßige Untersuchung neuer Mittel, vorausgesetzt, daß die notwendigen Einrichtungen für die Durchführung serologischer Tests vorhanden sind. Eine Gefahr für das Personal besteht kaum, wenn alle notwendigen Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Die nach Ansicht mancher Autoren bei der Durchführung des SFT mögliche Gefährdung läßt sich durch Verwendung des Hämagglutinationstestes oder der KBR mindern. Allerdings muß auch bei diesen Tests das Antigen aus virulenten Toxoplasmen gewonnen werden.

Ein Nachteil meiner Versuchsanordnung liegt darin, daß nur die 100 %ige Wirkung eines Präparates festgestellt werden kann. Eine Modifikation des Testes in der Weise, daß auch eine teilweise Wirkung eines Mittels erkannt werden kann, erscheint mir derzeit mit vertretbarem Aufwand unmöglich. Im Verlaufe meiner Untersuchungen stellte sich die Frage, ob die Mittel auf die in den verschiedensten Organen vorkommenden Zysten in gleicher Weise wirken. Es ist durchaus denkbar, daß Zysten in der Muskulatur, der Leber oder im Herzen therapeutisch leichter beeinflussbar sind als die im Gehirn liegenden Kolonien. Eine entsprechende Abänderung meines Testverfahrens wäre u.U. möglich. Eine gewisse Schwierigkeit würde die Tatsache bereiten, daß bei Mäusen Organe wie Herz und Zwerchfell nicht mit gleicher Regelmäßigkeit befallen sind wie das Gehirn (ROMMEL, pers. Mitt., 1967).

In der Literatur berichtet lediglich BEVERLEY (1958) über eine Wachstumshemmung von Zysten nach einer Sulfadimidin+ Daraprim-Therapie. Eine solche Wachstumshemmung konnte bei meiner Versuchsanordnung nicht beobachtet werden, da der Test nur zur Feststellung einer 100 %igen Abtötung der Zysten geeignet ist. Die Arbeit, die über vergebliche Behandlungsversuche bei latenten Toxoplasmainfektionen berichtet (EYLES und JONES, 1955), wird durch meine Versuche voll bestätigt. Auch Mittel, mit denen bei der akuten Toxoplasmose eine völlige Heilung und Parasitenfreiheit bei Mäusen erzielt werden konnte, wie Kovamycin bzw. Kovamycin in Kombination mit Durenat, versagten selbst bei maximaler Dosierung über 6 Wochen gegen Zysten völlig.

Die Wirkungslosigkeit der Therapeutika auf Toxoplasmazysten im Gehirn kann folgende Gründe haben: Es ist möglich, daß die Medikamente die Blut-Liquor-Schranke nicht überwinden, eine z.B. bei Antitrypanosomenmitteln bekannte Tatsache. Zum anderen besteht die Möglichkeit, daß die Zystenwand undurchdringlich für das Präparat ist oder daß das Mittel bei dem geringen Stoffwechsel der in den Zysten liegenden Parasiten nicht die wirksame Konzentration erreicht.

Weiterhin könnte man sich denken, daß die gegen vegetative Formen wirksamen Therapeutika während des Vermehrungsvorganges (Endodyogenie) angreifen und somit die in den Zysten "ruhenden" Organismen nicht beeinflußt werden können. Da eine gewisse Vermehrung der Einzelorganismen auch in Zysten noch stattfindet, könnten die Befunde von BEVERLEY (1958) sich damit erklären, daß diese Weiterentwicklung unter dem Einfluß der Mittel verhindert wird.

Bei den Kontrollversuchen mit virulenten Toxoplasmen konnte ich die Ergebnisse von BIMMER und MOHR (1958) und von GARIN und EYLES (1958) bestätigen. BIMMER und MOHR machten mit 4 mg Pyrimethamin und 45 mg Supronal, verteilt auf 10 Tage, 6 von 10 Mäusen parasitenfrei. GARIN und EYLES erreichten mit 8 mg Spiramycin pro Tag bei 8 von 10 Mäusen Parasitenfreiheit nach dem auf Seite 5 angegebenen Behandlungsschema.

Da eine Bekämpfung der latenten Toxoplasmainfektion nicht nur von humanmedizinischem Interesse ist, sondern auch in der Lebensmittelhygiene in großem Umfange eingesetzt werden könnte, halte ich die Testung weiterer Mittel für außerordentlich wichtig.

V. Zusammenfassung

Es wurden 19 Einzelpräparate und 7 Kombinationspräparate aus der Gruppe der Sulfonamide, Antibiotika, Malaria-, Protozoen-, Pilz- und Wurmmittel in 35 Versuchsreihen auf ihre Wirksamkeit gegenüber Toxoplasmazysten (Stamm Hd.1) bei einer Therapiedauer von 10 und 42 Tagen an 267 NMRI-Mäusen getestet. Ein Therapieerfolg blieb aus. Unveränderte Zysten waren im Gehirn jeder behandelten Maus sowohl mikroskopisch als auch im Tierversuch nachweisbar. Außerdem wurden Rovamycin sowie 2 Kombinationspräparate (Daraprim+Supronal und Durenat+Rovamycin) auf ihre Wirksamkeit gegenüber Toxoplasmen des für Mäuse virulenten RH-Stammes getestet. Nach einer Behandlung mit Daraprim+Supronal überlebten 6 von 10, mit Durenat+Rovamycin 8 von 10 und mit Rovamycin 7 von 10 Mäusen. Von den überlebenden Mäusen waren bei Daraprim+Supronal 5, bei Durenat+Rovamycin 6 und bei Rovamycin allein 5 Tiere frei von Toxoplasmen.

EXAMINATIONS OF DIFFERENT CHEMOTHERAPEUTICS
ON THEIR EFFICACY AGAINST TOXOPLASMA-CYSTS IN
THE BRAINS OF NERI-MICE

Summary

19 single-preparations and 7 combined-preparations from the group of the sulfonamides, antibiotics, antimalarial-drugs, antiprotozoal-drugs and anthelmintics were tested in 35 experiments on their efficacy against toxoplasma-cysts. The duration of the therapy was 10 respectively 42 days. No positive result was observed. Unvaried cysts were demonstrable in the brain of each treated mouse microscopically and in the mouse inoculation-test. Besides Rovamycin and two combined preparations (Daraprim +Supronal and Durenat+Rovamycin) were tested on their efficacy against trophozoites of the RH-strain.

After a treatment with Daraprim+Supronal 6 out of 10, with Durenat+Rovamycin 8 out of 10 and with Rovamycin 7 out of 10 mice survived. From the survivors after a treatment with Daraprim+Supronal were 5, with Durenat+Rovamycin 6 and with Rovamycin alone 5 free from toxoplasmas.

VI. Literaturverzeichnis

1. Beverley, J.K.A. (1958): A rational approach to the treatment of toxoplasmic uveitis.
Trans. ophthal. Soc. U.K. 78, 109-121
2. Bimmer, E. u. W. Mohr (1958): Therapie-Versuche bei experimenteller Mäuse-Toxoplasmose.
Z. Tropenmed. Parasit. 9, 225-234
3. Biocca, E. u. R. Pasqualin (1942): A ação terapeutica de alguns compostos sulfanil-amidicos na infecção experimental por Toxoplasma.
Archos Biol. S Paulo, 26, 107-109
4. Bogacz, J. (1965): Action comparée sur les toxoplasmes de diverses substances synthétiques et de quelques antibiotiques, dont la spiramycine.
Bull. Soc. Path. exot. 47, 903-913
5. Bonaduce, A. (1960): Ricerche sull'azione della spiramicina nella toxoplasmosi sperimentale del topino bianco.
Boll. Soc. ital. Biol. sper. 36, 57-59
6. Chruściel, T., J. Galuska, L. Samochowiec u. J. Szaflarski (1962): Effect of Pyrimethamine, TAO, proguanil and TCl, TBr and TJ on the course of acute toxoplasmosis in mice.
Acta parasit. polon. 10, 261-264
7. Chruściel, T., J. Galuska, L. Samochowiec u. J. Szaflarski (1963, a): Effect of chloro-proguanil, Triparanol, novobiocine, DED, J1, ED5 and pyrimethamine on the course of subacute toxoplasmosis in mice.
Acta parasit. polon. 11, 77-80
8. Chruściel, T., J. Galuska, L. Samochowiec u. J. Szaflarski (1963, b): Effect of spiramycine, sulfamethoxydiazine and their combinations, as well as nitroguanil and metronidazol on the course of subacute toxoplasmosis in mice.
Acta parasit. polon. 11, 81-84
9. Chruściel, T., L. Samochowiec, J. Steffen u. J. Szaflarski (1967): Późne wyniki stosowania spiramycyny i sulfametoksydiazyny w podostrej doświadczalnej toksoplazmozie białych myszy.
(Remote results of spiramycin and sulfamethoxydiazine treatment in subacute experimental toxoplasmosis of white mice)
Wiad. parazyt. 13, 48-53

10. Cross, J.B. u. H. Joseph (1949): Chloromycetin and experimental toxoplasmosis.
Tex. Rep. Biol. Med. 7, 406
11. Cross, J.B. (1951): Diasone and promin as therapeutic agents in experimental toxoplasmosis.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 76, 548-551
12. Ebringer, L., J. Balan, G. Catar, K. Horakova u. J. Ebringerova (1965): Effect of Trypacidin on *Toxoplasma gondii* in tissue culture and in mice.
Expl. Parasit. 16, 182-189
13. Eyles, D.E. u. N. Coleman (1952): Tests of 2,4-diaminopyrimidines on toxoplasmosis.
Publ. Hlth. Rep. Wash. 67, 249-252
14. Eyles, D.E. u. N. Coleman (1953, a): The relative activity of the common sulfonamides against experimental toxoplasmosis in the mouse.
Am. J. trop. Med. Hyg. 2, 54-63
15. Eyles, D.E. u. N. Coleman (1953, b): Synergistic effect of sulfadiazine and daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse.
Antibiotics Chemother. 3, 483-490
16. Eyles, D.E. u. N. Coleman (1954, a): Notes on the treatment of acute experimental toxoplasmosis of the mouse with chlortetracycline and tetracycline.
Antibiotics Chemother. 4, 988-991
17. Eyles, D.E. u. N. Coleman (1954, b): The antitoxoplasmosic effect of puromycin.
Antibiotics Chemother. 4, 649-652
18. Eyles, D.E. u. N. Coleman (1955): The effect of sulfadimetine, sulfisoxazole and sulfapyrazine against mouse toxoplasmosis.
Antibiotics Chemother. 5, 525-528
19. Eyles, D.E. u. F.E. Jones (1955): The chemotherapeutic effect of pyrimethamine and sulfadiazine on toxoplasmosis of the Norway rat.
Antibiotics Chemother. 5, 731-734.
20. Franke, H. (1953): Toxoplasmose, ihre Behandlungsfähigkeit, Behandlungsnotwendigkeit und Behandlungstechnik.
Therapie Gegenw. 11, 401-406

21. Franke, H. u. H.G. Horst (1951): Zur Frühdiagnose und Therapie der Erwachsenentoxoplasmose.
Dt. med. Wschr. 76, 1049
22. Garin, J.P. u. D.E. Eyles (1958): Le Traitment de la Toxoplasmose Experimentale de la Souris par la Spiramycine.
Presse med. 66, 957-958
23. Gingrich, W.D. u. E.M. Darrow (1951): The effect of endochin on experimental toxoplasmosis.
Am. J. trop. Med. 31, 12-17
24. Giroud, P. u. J.A. Gaillard (1951): Action comparée de la Terramycine et de l'Aureomycine sur les Toxoplasmes.
C. r. hebdomadaire Séances Acad. Sci. Paris, 232, 1457-1459
25. Gomez-Luz, R. (1962): Die Behandlung der experimentellen Toxoplasmose der Maus mit unlöslichem Oxytetracyclin.
Z. Tropenmed. Parasit. 13, 312-317
26. Grassi, C. (1951): Tiosemicarbazoni, aureomicina e terramicina nella toxoplasmosi sperimentale.
Atti Soc. Lomb. Sci. med. biol. 7, 23-27
27. Grassi, C. u. E. Käss (1952): Failure of Terramycin treatment in acute experimental toxoplasmosis.
Acta path. microbiol. scand. 30, 304-305.
28. Isbruch, F. (1961): Untersuchungen über die Beeinflussung des Blutbildes durch die Behandlung mit Daraprim - Supronal - Aureomycin.
Zentralbl. Gynäk. 83, 693-701
29. Kabelitz, H.J. (1959): Therapie der Toxoplasmose.
Münch. med. Wschr. 101, 1127
30. Kabelitz, E. u. H.J. Kabelitz (1961): Indikation und Ergebnisse medikamentöser Therapie bei postnatal erworbener Toxoplasmose.
Z. Tropenmed. Parasit. 12, 172-190
31. Kass, E. u. E. Steen (1951): Aureomycin treatment of acute experimental toxoplasmosis in rabbits.
Acta path. microbiol. scand. 28, 165-168
32. Knapp, W. (1951): Über chemotherapeutische Versuche am Erreger der Toxoplasmose.
Medsche Welt, Stuttg., 20, 554-556

33. Kozar, Z., J. Zarczycki u. M. Kozar (1966): Morphologic observations of Trichinella infected muscles in mice treated with Thiabendazole and Neguvon.
Wiad. parazyt. 12, 589-604
34. Mas Bakal, P., R.J. Nikkels u. N. in't Veld (1964): Behandeling van acute toxoplasmose bij witte muizen met spiramycine.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 108, 701-704
35. Mc Cowen, M.C., M.E. Callender, J.F. Lawlis jr., u. M.C. Brandt (1953): The effects of erythromycin (Ilotycin) against certain parasitic organisms.
Am. J. trop. Med. Hyg. 2, 212-218
36. Milovanovic, M. u. M. Sretenovic (1965): L'action de la spiramycine sur la toxoplasmose expérimentale chez la souris.
Annls. Parasit. hum. comp. 40, 639-642
37. Mohr, W. (1959): Wie behandelt man eine Toxoplasmose?
Dt. med. Wschr. 84, 1394
38. Nakayama, J. u. H. Matsubayashi (1963): Effects of spiramycine on experimental toxoplasmosis in mice.
Keio J. Med. 12, 117-125
39. Nieto, V.X., E.C. Del Pozo u. C. Molina Pasquel (1965): Accion antihelmintica del tiabendazol en ninos con intensa parasitosis intestinal multiple.
Revta Inst. Salubr. Enferm. trop. Méx. 25, 83-124
40. Nobrega, P. u. M. Giovannoni (1952): Sobre a ação da terramicina na toxoplasmose experimental.
Archos. Biol. S Paulo, 12, 5-12
41. Puech, J. (1952): Terramycine et toxoplasmose expérimentale du lapin.
Annls. Parasit. hum. comp. 27, 419-420
42. Rommel, M. u. J. Breuning (1967): Untersuchungen über das Vorkommen von Toxoplasma gondii in der Milch einiger Tierarten und die Möglichkeit der laktogenen Infektion.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 80, 365-369

43. Sabin, A. u. J. Warren (1942, a): Effect of certain anti-protozoal drugs on *Toxoplasma* in vitro and in vivo.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 51, 15-18
44. Sabin, A. u. J. Warren (1942, b): Therapeutic effectiveness of certain sulfonamides on infection by an intracellular protozoan (*Toxoplasma*).
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 51, 19-23
45. Schiavo, A. u. M. Compagnucci (1965): Action of Spirotrypan in experimental toxoplasmosis.
Acta med. vet. Napoli 11, 297-306
46. Sikorski, K. (1967): Leczenie toksoplazmozy u zwierzat eksperymentalnie zarazonych szczepem RH *Toxoplasma gondii*.
(Treatment of toxoplasmosis in animals experimentally infected with the RH strain of *Toxoplasma gondii*).
Acta parasit. polon. 14, 229-237
47. Steen, E. (1950): Acute experimental toxoplasmosis treated with aureomycin.
Acta path. microbiol. scand. 27, 844-850
48. Summers, W.A. (1949): The effect of oral administration of aureomycin, sulfathiazole, sulfamerazine and 4,4'-diaminodiphenylsulfone on toxoplasmosis in mice.
Am. J. trop. Med. 29, 889-893
49. Summers, W.A. (1953): The chemotherapeutic efficacy of 2,4'-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim) in experimental toxoplasmosis.
Am. J. trop. Med. Hyg. 2, 1037-1044
50. Thalhammer, O., E. Schnabl u. H. Moritsch (1951): Behandlungsversuch experimenteller Toxoplasmosen mit Sulfonamid und Aureomycin.
Wien. Z. inn. Med. 32, 262-266
51. van Thiel, P.H. (1949): De therapie van experimentele toxoplasmosis met enkele sulfonamides, arseenverbindingen en antimalaria-middelen.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 93, 3818-3820
52. Thiermann, E. (1959): Ensayo del "Lederkyn" solo y asociado a la "Primaquine" en la Toxoplasmosis experimental del ratón.
Boln. chil. Parasit. 13, 66-69

53. Weinman, L. u. R. Berne (1944): Therapeutic cure of acute experimental toxoplasmosis in animals.
J. Am. med. Ass. 124, 6-8
54. Westphal, A. (1950): Das Vorkommen von Toxoplasmose in Deutschland und ihre Behandlungsmöglichkeiten mit Aureomycin.
Z. Tropenmed. Parasit 1, 526-532
55. Wettringfeld, R.F., J. Rowe u. D.E. Eyles (1956):
Treatment of toxoplasmosis with pyrimethamine (Daraprim) and triple sulfonamide.
Ann. intern. Med. 44, 557-564.

Für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. J. Boch herzlich danken.

Weiterhin bin ich Herrn Dr. M. Rommel für seine Ratschläge und Hinweise zur Durchführung dieser Arbeit dankbar.

Lebenslauf

Am 15. September 1939 wurde ich, Johann Elsner, als Sohn des Tierarztes Dr. Johann Elsner und seiner Ehefrau Gerda geb. Lappoehn in Hamburg geboren.

Von 1946 bis 1952 besuchte ich die Grundschule, bis 1959 das Gymnasium in Hamburg-Blankenese. Am Gymnasium Büsum/Nordsee legte ich 1961 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule in Hannover und bestand im Frühjahr 1963 das Physikum.

Im Sommersemester 1963 studierte ich an der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität München, im Wintersemester 1963/64 an der Tierärztlichen Hochschule in Wien. Im Sommersemester 1964 kehrte ich nach Hannover zurück und legte dort 1966 das Staatsexamen ab.

Von August bis November 1966 leistete ich meine Praktikantenzeit bei Herrn Dr. Sigurd Barthold in Hamburg-Fuhlsbüttel, vom Dezember 1966 bis Februar 1967 an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin ab.

